

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II**  
**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**  
**DIPARTIMENTO DI SCIENZE ODONTOSTOMATOLOGICHE E MAXILLO-FACCIALI**



**DOTTORATO IN SCIENZE ODONTOSTOMATOLOGICHE**  
**XXIV ciclo**

coordinatore: Prof. Sandro Rengo

**Tesi di Dottorato**

**TERAPIA CHIRURGICA DELLE PERIMPLANTITI MEDIANTE**  
**TECNICA COMBINATA DI IMPLANTOPLASTICA E**  
**RIGENERAZIONE OSSEA GUIDATA (GBR).**  
**STUDIO PROSPETTICO**

**TUTOR**

Ch.mo Prof.  
Sergio MATARASSO

**CANDIDATO**

DOTT. Gianmaria ANDREUCCETTI

ANNO ACCADEMICO 2010/2011

# Indice

<b>Introduzione</b>	pag. 4
<b>La malattia perimplantare</b>	pag. 9
a. Aspetti anatomici	pag. 10
b. Aspetti eziopatogenetici	pag. 12
c. Indicatori di rischio	pag. 15
1. Indicatori di rischio locali	pag. 17
d. Diagnosi	pag. 19
1. Diagnosi clinica	pag. 20
2. Diagnosi radiografica	pag. 23
<b>Prevenzione e terapia della mucosite e della perimplantite</b>	pag. 25
<b>Terapia della mucosite</b>	pag. 26
<b>Terapia della perimplantite</b>	pag. 27
<b>Obiettivo dello studio</b>	pag. 40
<b>Materiali e metodi</b>	pag. 41
Disegno dello studio	pag. 41
Criteri di inclusione	pag. 41
Procedura sperimentale	pag. 43
Procedura chirurgica	pag. 43
Misurazioni intrachirurgiche	pag. 44

Protocollo post-chirurgico e follow-up	pag. 45
Analisi dei dati	pag. 46
<b>Risultati</b>	pag. 47
<b>Discussione</b>	pag. 51
<b>Conclusioni</b>	pag. 56
<b>Bibliografia</b>	pag. 57

## Introduzione

La riabilitazione implantoprotesica delle edentulie è oggi una realtà clinica, con un'elevata predicibilità di risultati, comprovata da più di 30 anni di ricerca clinica e sperimentale. Sebbene gli impianti osteointegrati offrano una valida alternativa alle protesi tradizionali, questo tipo di riabilitazione non è tuttavia privo di complicanze. Per analizzare la prognosi a lungo termine di una riabilitazione implantare bisogna chiarire i concetti di successo, sopravvivenza ed insuccesso. Già nel 1986 Albrektsson et al. definirono alcuni parametri clinici e radiografici che, in presenza di impianti inseriti nel cavo orale e riabilitati protesicamente, dovevano realizzarsi affinché si potesse parlare di successo.

I parametri clinici prevedevano l'assenza di mobilità e di sintomatologia, mentre quelli radiografici erano basati sull'assenza di radiotrasparenza perimplantare e su un riassorbimento osseo marginale di 1.5 mm durante il primo anno di carico e di 0.2 mm per ogni anno successivo; con tali criteri le percentuali di successo erano indicate dell'80% a 10 anni (Albrektsson et al 1986).

Nel 1993 Hammerle e Lang riportarono tra i criteri di successo anche la presenza di una mucosa perimplantare sana con un sondaggio fisiologico e, nel 2004, Buser et al. posero tra gli obiettivi della terapia anche la realizzazione, nei settori delle arcate dentarie visibili durante il sorriso, di una morfologia dento-gengivale simile a quella dei denti naturali (Hammerle & Lang 1993; Buser et al. 2004).

Attualmente i criteri di successo implantare sono così definiti (Ong et al. 2008):

- assenza di mobilità
- assenza di fastidi soggettivi persistenti (dolore, sensazione di corpo estraneo e/o disestesia)
- assenza di infezioni perimplantari ricorrenti con suppurazione
- assenza di radiotrasparenza attorno agli impianti
- sondaggio perimplantare non superiore a 5 mm ( $PPD \leq 5$  mm)
- assenza di sanguinamento al sondaggio (BOP-)
- perdita ossea non superiore a 1.5 mm dopo il primo anno di carico ed a 0.1 mm per anno (mesialmente o distalmente).

Il riassorbimento di 1.5 mm dopo il primo anno di carico viene oggi considerata non più una costante, ma un riscontro legato alla formazione dell'ampiezza biologica, nei casi in cui l'impianto è inserito più profondamente o i tessuti sono sottili (Berglundh & Lindhe 1996), o il risultato di una colonizzazione batterica nell'microgap (10  $\mu$ m) fixture-abutment (Quirynen & van Steenberghe 1993, Hermann et al. 2001, Ericsson & Lindhe 1995).

La tecnica del platform switching, fornendo una maggiore superficie per la formazione della dimensione biologica, sembra confermare la possibilità di prevenire il riassorbimento osseo del primo anno.

La presenza di tale riassorbimento non è considerata comunque segno di perimplantite.

Se ci si attiene strettamente ai criteri elencati, le percentuali di successo a 10 anni o più appaiono inferiori a quelle indicate da Albrektsson.

Nei pazienti parodontalmente sani esse risultano a 10 anni, in relazione al tipo di riabilitazione protesica, del 66,5% per le corone singole, del 54% per i ponti su impianti e del 50% per i ponti con connessione dente-impianto (Bragger et al. 2005).

I criteri di successo vanno però distinti dai criteri di sopravvivenza. Si parla di sopravvivenza quando un impianto presenta una perdita di osso marginale maggiore di 2.5 mm, un sondaggio perimplantare > 5 mm (con BOP -/+) o una recessione del margine mucoso perimplantare, con conseguente scopertura marginale dell'impianto, senza manifestazioni infiammatorie clinicamente evidenti, senza problematiche di tipo funzionale ed estetico, con permanenza dell'impianto nel cavo orale per un numero indeterminato di anni (Lang & Salvi 2004).

I dati della letteratura dimostrano che, dopo 10 anni di follow-up, le percentuali di sopravvivenza nei pazienti parodontalmente sani, molto più alte di quelle del successo, sono del 89.4% per gli impianti che supportano corone singole, del 86.7% per impianti che supportano ponti (Pjetrusson et al 2007) e del 77.8% per i ponti che collegano un impianto con un dente naturale (Lang et al 2004).

L'insuccesso implantare può essere precoce o tardivo.

L'insuccesso implantare precoce, dovuto a mancata osteointegrazione, può essere imputabile a fattori non legati a suscettibilità alla parodontite,

quali un surriscaldamento dell'osso  $>47^{\circ}$  durante la preparazione del sito implantare, con conseguente necrosi ossea perimplantare, una infezione precoce, una mancata stabilità primaria o un sovraccarico meccanico precoce.

L'insuccesso implantare tardivo, ad osteointegrazione avvenuta, può essere di tipo biomeccanico, estetico o biologico.

L'insuccesso biomeccanico si manifesta con frattura dell'impianto che può essere legata ad inadeguatezza dell'impianto (impianto cavo, impianto sottile) o a perdita ossea perimplantare che sposta in posizione più apicale il fulcro su cui si scaricano le forze occlusali.

La perdita ossea perimplantare può essere legata a sua volta a perimplantite o, secondo alcuni Autori, ad un meccanismo traumatico delle forze occlusali in caso di impianto in posizione non assiale (Sanz et al. 1991, Rangert et al. 1995, Miyata et al. 2000).

L'insuccesso estetico, che interessa il settore anteriore visibile della ricostruzione implanto-protesica, è principalmente legato ad una collocazione degli impianti non compatibile con una corretta riabilitazione protesica o, secondariamente, alla scopertura del bordo metallico dell'impianto per recessione del margine gengivale quando questo è sottile (Evans et al. 2008).

L'insuccesso biologico, legato ad agenti batterici, si manifesta con l'insorgenza di una mucosite o di una perimplantite che mostrano un meccanismo eziopatogenetico e fattori di rischio molto simili alla gengivite

ed alla parodontite (Mombelli et al. 1999, Quirynen et al. 2002, Ross-Jansaker et al. 2006) per cui vengono definite assieme malattia perimplantare.

L'insuccesso implantare tardivo può essere trattabile (mucosite, perimplantite di grado lieve o moderato) o portare alla perdita dell'impianto (perimplantite severa, frattura dell'impianto).

La mobilità secondaria di un impianto ha sempre prognosi infausta.



## **La malattia perimplantare**

Le complicanze biologiche di tipo infettivo rappresentano la causa di insuccesso più frequente in implantologia.

Le complicanze infettive, legate al biofilm batterico, che possono verificarsi nei tessuti attorno agli impianti osteointegrati, sono la mucosite, definita come una reazione infiammatoria reversibile dei tessuti molli perimplantari e la perimplantite, definita come una reazione infiammatoria dei tessuti molli e duri perimplantari associata a perdita di supporto osseo (Zitzmann & Berglundh 2008).

Da una revisione sistematica della letteratura, è emersa, in relazione agli impianti inseriti, una prevalenza delle mucositi del 50% e delle perimplantiti del 12-40%.

Queste percentuali diventano più significative se consideriamo queste due patologie in relazione ai pazienti. In tal caso la prevalenza delle mucositi è dell'80%, mentre quella delle perimplantiti è del 28-56% (Lindhe & Meyle 2008).

### **a. Aspetti anatomici**

Tra i tessuti parodontali e quelli perimplantari esistono analogie e differenze anatomiche ed istologiche che giustificano quelle istopatologiche in presenza di infiammazione.

Secondo la maggior parte degli Autori la componente transmucosa dell'impianto deve avere una rugosità, valutata in SA, inferiore a 0.5  $\mu\text{m}$ , per offrire migliori condizioni per ridurre l'accumulo di placca e favorire l'attacco dei tessuti molli.

Le cellule epiteliali hanno infatti la capacità di aderire alla superficie liscia del titanio mediante emidesmosomi (Gould et al. 1981, Mc Kinney et al. 1985) formando un epitelio giunzionale di circa 2 mm in direzione coronale.

Le fibre connettivali invece sono orientate parallelamente alla superficie liscia transmucosa (Berglundh et al. 1991) a differenza di quelle parodontali, formando un manicotto fibroso strettamente contiguo alla superficie implantare e non un vero e proprio attacco (Berglundh et al. 1991).

Le fibre parallele sono rinforzate da fibre inserite obliquamente nel connettivo fibroso.

Recentemente studi istologici nell'animale (Ricci J et al 2008) e nell'uomo (Nevins M et al 2008) hanno dimostrato che l'utilizzo di un collo implantare microlaserizzato (LaserLock) (Pecora et al. 2009) consentirebbe

un orientamento funzionale ed un inserimento delle fibre collagene alla superficie implantare.

È stato dimostrato che anche attorno agli impianti, analogamente agli elementi dentari, esiste una dimensione biologica che nell'animale è di circa 4 mm (Klinge & Meyle 2006, Rompen et al. 2006), costituita dall'epitelio e dal manicotto connettivale che proteggono l'osso sottostante: quando la dimensione dei tessuti molli è insufficiente il margine osseo si riassorbe ricostituendo la dimensione biologica.

Berglundh et al. (1994) hanno descritto nel cane la vascolarizzazione dei tessuti molli perimplantari, evidenziando un minore apporto vascolare per mancanza dell'apparato dei vasi dello spazio parodontale.

## **b. Aspetti etiopatogenetici**

La colonizzazione batterica degli impianti avviene rapidamente dopo la loro esposizione nel cavo orale e, dopo poche settimane, nel solco mucoso perimplantare compaiono i batteri parodontopatogeni (Van Winkelhoff et al. 2000, Quirynen et al. 2006, Füst et al 2008).

Il tartaro sottogengivale negli impianti è meno frequente (Lang & Berglundh 2011).

Studi microbiologici su impianti con tessuti perimplantari sani, sia nell'uomo (Lee et al 1999; Hultin et al 2002; Renvert et al 2007) che nell'animale (Tillmanns et al 1998; Shibli et al 2003), hanno evidenziato una flora microbica caratterizzata da cocci e bastoncelli Gram positivi. Nelle tasche perimplantari della perimplantite, la flora batterica, molto simile a quella riscontrata nelle tasche parodontali, è costituita prevalentemente da specie Gram- anaerobie, che in campo oscuro appaiono costituite da forme mobili, bastoncelli e spirochete (Adell et al 1986, Mombelli & Lang 1992).

In uno studio condotto da Shibli e coll. (2008) sono state paragonate la flora batterica sopra e sotto-gengivale di impianti sani e di impianti in perimplantite. Il biofilm batterico sopragengivale è risultato molto simile nei due gruppi, mentre quello sottogengivale mostrava, nei siti malati, una maggiore presenza di *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *F. nucleatum* ss *nucleatum* e *P. intermedia*.

In alcuni studi è stata rilevata nelle tasche perimplantari la presenza dello *Stafilococcus aureus* (Leonhardt et al. 1999, Renvert et al. 2007) che svolgerebbe un ruolo patogenetico importante (Persson et al. 2010).

I risultati di studi clinici e sperimentali (Berglundh et al. 1992, Ericsson et al. 1992, Lindhe et al. 1992, Zitzmann et al. 2001, Berglundh et al. 2004) hanno, già da molti anni, dimostrato nel cane e nell'uomo che l'accumulo spontaneo di placca sulla superficie implantare porta dopo 3 settimane alla comparsa di una mucosite con caratteristiche istopatologiche simili alla gengivite.

Dopo un periodo di accumulo di placca di 3 settimane i tessuti molli parodontali e perimplantari presentano infatti un infiltrato infiammatorio simile per composizione, volume e distanza dal tessuto osseo.

Quando l'accumulo di placca è di lunga durata (3 mesi) l'infiltrato infiammatorio perimplantare (PMN, MØ, Plasmacellule, Linfociti) si presenta maggiore di quello parodontale sia apicalmente che lateralmente all'epitelio giunzionale (Ericsson et al. 1992).

In presenza di legature mantenute per 6 settimane, ed anche dopo la rimozione delle legature (Zitzmann et al. 2004), l'infiammazione dei tessuti molli e la distruzione ossea sono più marcate nei siti implantari.

L'infiltrato perimplantare si estende al tessuto osseo (osteite) (Lindhe et al. 1992), mentre nei siti parodontali non è mai a contatto con l'osso alveolare, e gli osteoclasti sono maggiormente rappresentati espressione di un maggior riassorbimento osseo.

Nella perimplantite è frequente una lesione ossea a scodella legata alla maggiore diffusione dell'infiltrato infiammatorio.

A differenza degli Autori precedenti Marinello et al. (1995) e Zitzmann et al. (2004) hanno riscontrato in alcuni casi la presenza di connettivo non infiltrato simile a quello proprio delle fasi quiescenti delle parodontiti.

### **c. Indicatori di rischio**

Le condizioni che favoriscono l'insorgenza della perimplantite e che gli studi oggi disponibili, prevalentemente retrospettivi, consentono di definire come indicatori di rischio sono la parodontite, il fumo, il diabete ed il fattore genetico.

È stato ipotizzato che la parodontite possa predisporre alla perimplantite per l'esistenza di fattori eziopatogenetici comuni alle due patologie.

Molti studi clinici hanno evidenziato che i soggetti affetti da parodontite sono maggiormente suscettibili alla perimplantite e presentano nei controlli a lungo termine (>5 anni) una maggior perdita ossea perimplantare (Van Der Weijden et al. 2005, Karoussis et al. 2007, Quirynen et al. 2007).

Nel paziente parodontopatico se la parodontite è stata trattata, con successiva terapia di mantenimento, vi è una elevata sopravvivenza implantare, ma un rischio maggiore di perdita ossea (Hardt et al. 2002).

Pertanto la percentuale di successo, dopo 10 anni di follow-up, è del 79.1% per i pazienti parodontalmente sani e del 52.4% per i pazienti parodontopatici. Ciò è dovuto ad una differenza significativa, tra pazienti sani e pazienti parodontopatici in termini di perdita di osso marginale perimplantare.

I soggetti con parodontite trattata possono essere sottoposti a terapia implantare ma vanno considerati a rischio di maggiore perdita ossea perimplantare.

È stato inoltre osservato che l'associazione della parodontite con altri fattori di rischio come il diabete mellito ed il fumo aumenta il rischio di perimplantite e di perdita dell'impianto (Heitz-Mayfield et al 2008, Aglietta et al 2011).

Vi è un solo studio clinico controllato che mette in relazione il diabete con la suscettibilità alla perimplantite ed alla perdita di osso perimplantare in soggetti con scarso controllo glicemico (Ferreira et al. 2006), anche se tale patologia è stata associata frequentemente ad una maggiore perdita di impianti (Katsovilis et al. 2006 review, Mombelli & Cionca 2006 review).

Anche il fumo ha un effetto negativo sull'insorgenza e progressione della perimplantite, come della parodontite, determinando maggior perdita ossea perimplantare (Strietzel et al. 2007, Feloutzis et al. 2003, Karoussis et al. 2004, Roos-Jansaker et al. 2006a e b).

Il polimorfismo genetico legato all'allele 2 del gene IL1-RN, che condiziona una maggiore produzione di IL1 durante la risposta flogistica del soggetto (genotipo IL1 positivo), è stato messo in relazione alla suscettibilità alla perimplantite.

Wilson & Nunn (1999) e Lachmann et al (2007) non hanno trovato alcun rapporto tra genotipo IL-1 e perimplantite, mentre in studi retrospettivi è stata evidenziata una maggior perdita di osso perimplantare nei soggetti in cui il genotipo IL1 positivo è associato al fumo (Feloutzis et al. 2003; Gruica et al. 2004, Jansson et al. 2005).



### **c.1 Indicatori di rischio locali**

Tra gli indicatori di rischio locali che possono favorire l'insorgenza e l'evoluzione di una perimplantite sono stati valutati i seguenti:

- Scarsa igiene orale (Lindquist et al 1997);
- Inserzione di impianti in eccessiva contiguità con altri impianti o denti naturali (Tarnow et al. 2000);
- Impianti inseriti profondamente per motivi estetici (Hammerle et al 1996);
- Ricostruzione protesica incongrua;
- Mancata rimozione del cemento in eccesso;
- Assenza di gengiva aderente.

Sebbene vi siano evidenze cliniche non vi sono dati scientifici certi sul ruolo favorente la perimplantite dei fattori elencati.

I fattori di rischio locali favoriscono comunque una lesione perimplantare localizzata che non è espressione di predisposizione del soggetto alla malattia perimplantare.

Per quanto riguarda la superficie implantare intraossea va ricordato che la maggior parte degli impianti in commercio ha superficie moderatamente ruvida (Sa 1~2  $\mu\text{m}$ ) in quanto questa ha maggiore osteofilia, come l'SLA, (Albrektsson & Wennerberg 2004 a,b) rispetto a superfici più ruvide come il TPS (Sa 3.1  $\mu\text{m}$ ).

La superficie implantare ruvida, che in condizioni normali è in contatto con il tessuto osseo, può favorire l'evoluzione di una perimplantite solo quando si espone in seguito al riassorbimento osseo (Astrand et al. 2004, Karoussis et al. 2003, Evian et al. 2004, Rosenberg et al. 2004).

#### **d. Diagnosi**

Individuare tempestivamente i segni e i sintomi della malattia perimplantare può far aumentare la prognosi di sopravvivenza a lungo termine degli impianti.

La mucosite presenta profondità di sondaggio  $\leq 4$  mm (PD  $\leq 4$  mm), arrossamento, tumefazione, sanguinamento marginale (mBI), dolore e sanguinamento al sondaggio (BOP+) mentre la perimplantite, in aggiunta alla sintomatologia infiammatoria in comune con la mucosite, peraltro non costantemente presente, presenta PD  $\geq 5$  mm, riassorbimento osseo radiografico orizzontale e verticale, BOP+, suppurazione e, in fase terminale, mobilità (Zitzmann e Berglundh 2008).

Un PD  $\geq 5$  mm (con BOP-) non è però una condizione da sola sufficiente per la diagnosi di perimplantite, in quanto impianti inseriti in maggior profondità, rispetto al margine osseo, con un tragitto transmucoso superiore alla norma, possono presentare una profondità di sondaggio  $\geq 5$  mm anche in assenza di perimplantite.

### ***d.1 Diagnosi clinica***

La procedura diagnostica primaria della malattia perimplantare, come di quella parodontale, è il sondaggio.

Le sonde in plastica o teflon, se da un lato offrono all'operatore la sicurezza di non danneggiare assolutamente le caratteristiche di superficie dell'impianto (Matarasso et al, 1996), dall'altro non hanno la rigidità propria delle sonde in acciaio. I dati più recenti evidenziano che le sonde in acciaio, usate in modo corretto, non danneggiano la superficie dell'impianto (Heinz-Maynfield, 2008).

In uno studio su modello animale Etter et al. (2002), valutando gli effetti del sondaggio intorno agli impianti osteointegrati, hanno evidenziato che un sondaggio con una forza di circa 0.2 N interrompe, in modo reversibile, l'attacco epiteliale senza effetti dannosi, mentre con una forza di 0.5 N la sonda attraversa le fibre connettivali, raggiungendo il margine osseo e sovrastimando il valore del sondaggio.

Il valore del sondaggio perimplantare considerato normale varia a seconda degli Autori (Buser et al. 1990, Lang & Nyman 1994, Karoussis et al. 2003, Ross-Jansaker et al. 2006), ma l'aumento del PD nel tempo si associa a perdita di osso (Lang et al. 1994, Schou et al. 2002).

La profondità di sondaggio perimplantare normale può essere maggiore quando alcuni impianti vengono posizionati ad una maggiore profondità, per motivi estetici o per ricercare una migliore stabilità primaria, o quando i tessuti molli sono molto spessi.

Il sondaggio di un impianto è comunque condizionato dalla morfologia della sua componente transmucosa e della corona protesica che sono spesso svasate rispetto all'impianto, obbligando l'operatore a posizionare la sonda non parallela all'asse lungo dell'impianto stesso, con una misurazione meno agevole.

Questa evenienza è maggiormente frequente nel settore posteriore dove spesso il diametro della spalla dell'impianto è sottodimensionato rispetto all'emergenza della corona naturale del dente.

Nel sondaggio perimplantare in corso di perimplantite un ulteriore ostacolo può essere rappresentato dal platform switching o dalla esposizione delle spire, in quanto la sonda potrebbe fermarsi sulla piattaforma dello switching oppure sulla prima spira, sottostimando così il difetto perimplantare.

Oltre alla profondità di sondaggio ha significato clinico rilevante anche il sanguinamento al sondaggio (BOP).

Quando si sonda con una forza eccessiva ( $N > 0.2$ ) la sonda penetra nel connettivo perimplantare causando un maggiore PD ed un BOP+, in assenza di patologia infiammatoria, mentre con una forza di 0,2 N, il BOP+ è segno di infiammazione profonda.

Il BOP+ è, con altissima frequenza, presente nelle mucositi e nelle perimplantiti (Zitzmann & Berglundh 2008). Secondo Lang et al. (1994) è positivo nel 67% delle mucositi e nel 91% delle perimplantiti.

Un BOP+ in meno del 20% dei sondaggi ripetuti nel medesimo sito perimplantare rappresenta un sito sano nel 100% dei casi (Luterbacher et al, 2000), dato paragonabile a quello riscontrato negli elementi dentari (Lang et al. 1990 e 1996).

Al contrario, se per i denti un BOP ripetutamente positivo rappresenta una prognosi di progressione della parodontite del 30% (Lang et al. 1990 e 1996), un BOP+ in più del 50% dei sondaggi ripetuti nel medesimo sito perimplantare è un indice di certezza (100%) di progressione della malattia perimplantare (Luterbacher et al, 2000).

## ***d.2 Diagnosi radiografica***

L'esame Rx in implantologia, come in parodontologia, ha una bassa sensibilità per le lesioni precoci, e sottostima la perdita ossea (Bragger et al. 1988)

Esistono vari tipi di indagini radiografiche che possono aiutare il clinico nella diagnosi di perimplantite. L'esame ortopantomografico delle arcate dentarie offre la possibilità di avere una visione d'insieme degli impianti posizionati nel cavo orale. Il suo svantaggio è quello di offrire una risoluzione inferiore agli altri esami radiografici, una distorsione dell'immagine e l'impossibilità di valutare l'osso vestibolare ed orale.

L'esame rx endorale ha come vantaggio una distorsione minore delle immagini e una risoluzione migliore, ma ha una visione ristretta e come l'OPT non permette di valutare correttamente l'osso vestibolare e linguale/palatale .

La TC multislice ha un rapporto di rappresentazione dell'immagine di 1:1, non presenta distorsioni e permette di visualizzare l'osso vestibolare e linguale/palatale. Un limite di questo tipo di esame è la presenza di un artefatto radiografico attorno agli impianti già inseriti nel cavo orale.

Esistono software che dall'analisi tomografica riescono a ricostruire in 3D la zona di interesse (Cone Beam Volume Imaging) che permettono di avere una rappresentazione reale del difetto perimplantare con un rapporto 1:1, senza distorsioni e con una risoluzione migliore (Heitz-Mayfield et al, 2008).

Le misurazioni indispensabili a definire la lesione ossea perimplantare sono:

- IS-BD (distanza verticale misurata dalla spalla dell'impianto al fondo del difetto)
- INFRA (distanza verticale misurata dalla cresta ossea al fondo del difetto)
- SUVRA (distanza verticale misurata dalla spalla dell'impianto alla cresta ossea)
- WIDTH (distanza orizzontale misurata dalla superficie implantare alla cresta ossea)



## **Prevenzione e terapia della mucosite e delle perimplantite**

La prevenzione della mucosite e della perimplantite (terapia implantare di mantenimento) consiste nella rimozione dei depositi duri e molli dalla superficie implantare.

Tale rimozione rispetta gli stessi principi di quella parodontale, vale a dire l'asportazione del biofilm batterico e del tartaro in maniera efficace, senza danneggiare la superficie implantare.

Questo obiettivo comporta maggiore difficoltà rispetto alla detersione della superficie dentaria, per la morfologia del collo dell'impianto che ha una dimensione ridotta rispetto alla regione cervicale dell'elemento dentario e per la durezza della superficie di titanio che è inferiore a quella dell'acciaio dei normali strumenti parodontali.

È stato infatti dimostrato che le curettes e gli ablatori ad ultrasuoni con la loro lama e punta in acciaio danneggiano la superficie implantare, rendendola ruvida (Matarasso et al. 1996).

Per tale motivo per il debridement meccanico della superficie del collo dell'impianto vengono utilizzate curettes di teflon o di titanio, strumenti sonici ed ultrasonici con punte in plastica, coppette in gomma morbida con pasta a grana fine e l'air flow che non danneggiano la superficie implantare.

## **Terapia della mucosite**

La mucosite è una lesione reversibile con l'allontanamento del biofilm batterico.

Il trattamento meccanico (scalers acrilici, gommini) della superficie è sufficiente per ottenere la guarigione (Trejo et al. 2006).

I collutori possono costituire un ausilio al trattamento meccanico, mentre l'applicazione topica di antibiotici e antisettici è ininfluyente ma può essere utile se il sondaggio è di 4-5 mm (Felo et al 1997).

## Terapia della perimplantite

La terapia della perimplantite si prefigge, mediante eliminazione dell'infezione batterica, di arrestare la progressione della lesione (BOP-, ↓PD) e, se possibile, di rigenerare/reosteointegrare l'osso perimplantare perso.

La sola terapia meccanica non chirurgica nel trattamento delle perimplantiti ha efficacia solo nelle forme lievi in cui, associata ad applicazioni topiche di CHX gel o antibiotici a lento rilascio, determina riduzione di PD e BOP (Persson et al 2006, Renvert et al 2008).

L'utilizzo delle curette di teflon nella tasca perimplantare è difficoltoso per la loro dimensione; esse inoltre sono scarsamente efficaci quando il riassorbimento osseo provoca l'esposizione delle spire dell'impianto che ne ostacolano l'azione (Renvert et al. 2008).

Maggiormente indicato è in questi casi l'uso di ablatori sonici od ultrasonici con punte rigide di teflon o plastica associati all'uso di antisettici ed antibiotici topici.

La terapia antisettica ed antibiotica topica da preferire nelle perimplantiti, in cui è necessario avere una sostantività maggiore dell'antisettico o dell'antibiotico nella tasca, è quella dei sistemi a lento rilascio (chips di clorexidina, microsfere di minociclina (Arestin), polimero di doxyciclina (Atridox)) (Mombelli & Lang 1992, Khoury & Buchmann 2001).

Il trattamento con terapia meccanica e polimero di doxiciclina a lento rilascio (Atridox) ha dato guarigioni migliori della sola terapia meccanica (Buchter et al. 2004).

Altro presidio topico nella terapia delle perimplantiti è la minociclina in microsfeere (Arestin) biodegradabili. Tale trattamento, unito alla terapia meccanica, ha determinato miglioramenti dei parametri clinici a 12 mesi (Renvert et al. 2006, Persson et al. 2006, Salvi et al. 2007, Renvert et al. 2008).

Non vi sono dati certi in letteratura sugli effetti degli antibiotici sistemici (metronidazolo 250 mg x 2, Clavulin 500 mg x 2 x 10 giorni) nelle perimplantiti, ad eccezione di eventuali episodi ascessuali (Mombelli e Lang 1992, Khoury & Buchmann 2001).

La terapia chirurgica è la terapia di elezione della perimplantite per la complessità della lesione e della superficie implantare compromessa (Claffey et al. 2008, Karring et al. 2005, Renvert et al. 2008).

La lesione di più frequente riscontro nella perimplantite è la perdita orizzontale associata ad un difetto verticale circumferenziale (Schwarz et al. 2007) mentre la superficie implantare presenta spire e rugosità che ne rendono difficile la detersione.

La detersione della superficie implantare a cielo aperto presenta modalità e principi differenti a seconda della procedura chirurgica con cui viene trattata la lesione ossea perimplantare.

La chirurgia ossea perimplantare può essere di tipo resettivo, conservativo o rigenerativo.

La chirurgia perimplantare resettiva consiste nella ostectomia del difetto intraosseo e nella levigatura e lucidatura della superficie implantare esposta.

Essa è indicata nei casi in cui la perdita ossea è prevalentemente orizzontale e non è quindi possibile rigenerare il tessuto osseo perso.

La tasca viene eliminata mediante ostectomia del difetto e levigatura-lucidatura della superficie implantare che ha perso l'osteointegrazione, mediante frese diamantate e coppette di gomma fino a renderla molto simile al collo originario dell'impianto.

Tale superficie lucidata resta in gran parte esposta nel cavo orale con controindicazione estetiche, ma consente la salute dei tessuti perimplantari (Romeo et al. 2005).

La chirurgia perimplantare resettiva è, come quella parodontale, altamente predicibile, perché elimina la componente intraossea del difetto esponendo la superficie implantare interessata.

La chirurgia perimplantare conservativa utilizza un lembo di accesso che consente l'asportazione del tessuto di granulazione della componente intraossea e sovraossea del difetto e la levigatura della superficie implantare esposta situata al di sopra del margine osseo.

La superficie implantare situata in posizione intraossea viene invece decontaminata con le metodiche utilizzate nella chirurgia rigenerativa per favorire la neoformazione ossea e/o la reosteointegrazione.

Non vi sono dati in letteratura che documentino in maniera controllata i risultati di questa metodica come vi sono in parodontologia.

La chirurgia perimplantare rigenerativa, la quale segue i principi di quella parodontale, consiste nell'asportazione del tessuto di granulazione della componente intraossea e sovraossea del difetto, nella levigatura della superficie implantare esposta sovraossea e nel trattamento rigenerativo del difetto intraosseo perimplantare con l'utilizzo di innesti, membrane o innesti+membrane.

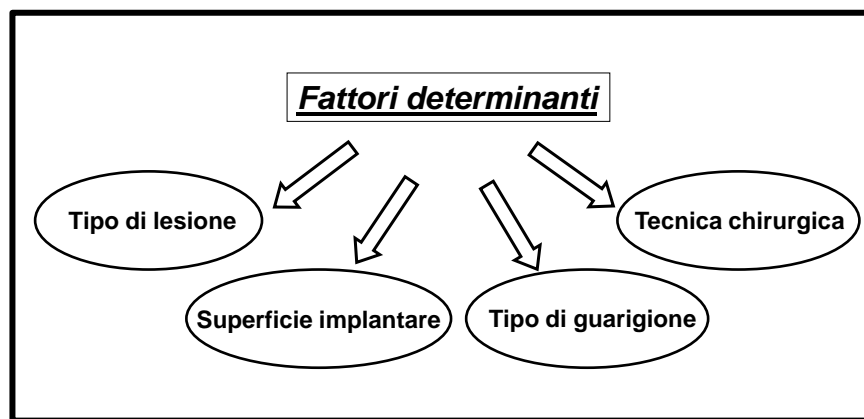
La rigenerazione del difetto perimplantare consiste nella rigenerazione del tessuto osseo e nella reosteointegrazione della superficie implantare esposta: queste due fasi vanno distinte perché non sempre alla rigenerazione ossea si accompagna in modo analogo la reosteointegrazione della superficie implantare.

Va peraltro rilevato che la maggior parte dei lavori, in cui sono state testate le metodiche rigenerative, sono stati condotti su modello animale (Persson et al. 1999, Alhag et al. 2008, Mohamed 2010) in condizioni non completamente sovrapponibili all'uomo, sia per la perimplantite sperimentale indotta, sia per la risposta tissutale dell'ospite.

Dai dati della letteratura appare chiaro che la terapia chirurgica rigenerativa della perimplantite presenta alcuni aspetti fondamentali

ancora controversi, quali la reale possibilità di decontaminare la superficie implantare, di rigenerare il tessuto osseo perso e di ottenere la reosteointegrazione della superficie implantare.

Schematicamente i fattori che condizionano la rigenerazione ossea perimplantare sono il tipo di lesione, la superficie implantare, il tipo di guarigione e la tecnica chirurgica utilizzata.



Va rilevato che negli studi esaminati, sia nell'animale che nell'uomo, non sempre vi è una valutazione separata dei singoli parametri, per cui non è possibile paragonare un tipo di trattamento della superficie radicolare ad un altro o una determinata metodica rigenerativa ad un'altra, su differenti superfici implantari o su differenti lesioni.

In tali casi il risultato clinico ed istologico deriva dall'associazione di più variabili.

## 1) Tipo di lesione

Nella guarigione della ferita parodontale la rigenerazione tissutale è direttamente proporzionale al numero di pareti ed alla profondità del difetto ed inversamente alla larghezza dell'angolo radiografico dello stesso (Tonetti et al. 1996).

Nel trattamento della perimplantite la rigenerazione dell'osso perimplantare è favorita anch'essa dalle pareti del difetto e condizionata negativamente dalla sua larghezza (Akimoto et al. 1999, Polyzois et al. 2007).

## 2) Tipo di superficie

Le superfici perimplantari esposte dalla perimplantite, in particolare quelle rugose, favoriscono l'accumulo di placca e l'evoluzione della lesione nel cane (Berglundh et al. 2007) e nell'uomo (Baelum & Ellegaard 2004), ma, se decontaminate, possono riacquistare le capacità osteofiliche originarie.

Fanno eccezione gli impianti cavi in cui una completa decontaminazione non è possibile (Baelum & Ellegaard 2004).

Per tali motivi la superficie implantare esposta dalla perimplantite, nella terapia rigenerativa, viene decontaminata senza modificarne la morfologia originaria.



In particolare le superfici a media rugosità (Sa 1-2), come l'SLA, hanno mostrato una maggiore potenzialità di riempimento del difetto perimplantare e di reosteointegrazione nei cani (Wetzel et al. 1999, Persson et al 2004) e nell'uomo (Roccuzzo et al. 2011).

Persson et al. (2004) hanno dimostrato nel cane, utilizzando impianti in SLA e machined, una maggiore reosteointegrazione della superficie in SLA (74-84%) rispetto alla machined (21-22%) indipendentemente dal trattamento della superficie effettuato mediante laser+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> o solo salina.

Anche Wetzel et al. (1999) hanno evidenziato che la superficie implantare in SLA condiziona la guarigione più del metodo di decontaminazione.

### 3) Trattamento della superficie implantare

La condizione indispensabile per ottenere la reosteointegrazione è la decontaminazione della superficie implantare ruvida messa allo scoperto dalla perdita ossea.

Essa può essere efficacemente realizzata con mezzi meccanici, antisettici, farmacologici o fotodinamici, tenendo presente che la finalità è l'asportazione delle tossine e dei batteri senza permanenza di sostanze antisettiche od alterazione delle caratteristiche morfologiche ed osteofiliche dell'impianto.

Trattamento della superficie implantare a cielo aperto	
Meccanico	Scaling manuale e/o ultrasonico  air-powder abrasive (prophy-jet)  Soluzione salina
Antisettico	Soluzione CHX 2%  H2O2 9%  Acido citrico Ph1
Farmacologico	Metronidazolo gel
Fotodinamico	Laser

Il trattamento meccanico da solo non è capace di asportare tutto il biofilm per la presenza delle spire e per la superficie ruvida, per cui va integrato con sostanze antisettiche o farmacologiche.

L'utilizzo di un sistema semplice come l'associazione di soluzione salina e CHX al 0,2% sembra sufficiente a decontaminare la superficie implantare così come dimostrato da Shou et al. (2003) che in uno studio sulle scimmie

hanno ottenuto dal 39 al 46% di reosteointegrazione con tale trattamento della superficie mediante tecniche rigenerative (osso autologo+ePTFE).

Anche Kolonidis et al. (2003) hanno ottenuto la reosteointegrazione della superficie implantare nel cane dopo trattamento con acido citrico o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> o soluzione salina.

Deppe et al. (2001) hanno dimostrato nei cani che il trattamento di superficie TPs con laser CO<sub>2</sub> può dare risultati analoghi rispetto a sistemi che prevedono l'utilizzo di polveri abrasive come l'Air-jet.

Anche Schwarz et al. (2006) hanno ottenuto nei cani una percentuale di reosteointegrazione del 44,8% mediante l'utilizzo del laser Er:YAG, percentuale nettamente superiore al trattamento con curette di plastica (14,8%) od ultrasuoni (8,7%).

I risultati di queste ricerche sono giustificate dall'evidenza, riportata da Nouneh et al. (2001), che la presenza di residui di LPS non ostacola l'adesione degli osteoblasti al titanio.

#### 4) Tipo di guarigione della ferita

Il tipo di guarigione della ferita (sommersa(non sommersa) non sembra influenzare il risultato rigenerativo (Claffey et al. 2008).

#### 5) Tecnica chirurgica rigenerativa

La tecnica chirurgica adottata rende la rigenerazione dei tessuti perimplantari predicibile.

Essa può utilizzare innesti ossei (autoinnesti, alloinnesti o xenoinnesti) o la rigenerazione ossea guidata (GBR) mediante utilizzo di membrane riassorbibili o irriassorbibili.

Haas et al. (2000), in uno studio condotto sull'uomo, dopo trattamento laser della superficie implantare, hanno ottenuto un riempimento osseo del 36,4% trattando i difetti intraossei con osso autologo e membrana in e-PTFE.

Wetzel et al. (1999) hanno sperimentato nei cani, nel trattamento sommerso delle lesioni perimplantari, la GBR con membrane in e-PTFE a confronto con il semplice sbrigliamento ed hanno riscontrato con la GBR un maggiore riempimento osseo del difetto, ma una maggiore osteointegrazione solo sulla superficie in SLA.

Risultati migliori sono stati riportati nello studio condotto da Schou et al. (2003a,b,c,d) nelle sciemmie, i quali dopo trattamento della superficie implantare con soluzione salina e CHX con tecnica non sommersa, hanno paragonato l'associazione di osso bovino deproteinizzato e membrana in collagene a quella di osso autologo e membrana in collagene. I siti trattati con l'innesto di osso autologo e membrana hanno mostrato una percentuale di re-ostointegrazione (45%) maggiore rispetto ai siti trattati con osso bovino e membrana (36%) o con il solo sbrigliamento (14%).

Benheke et al. (2000) hanno trattato 25 impianti in perimplantite in 17 pazienti, dopo decontaminazione con air-flow e soluzione salina, con bone chips o bone block autogeni (guarigione non sommersa), ottenendo a 3 anni 4,2 mm di riempimento osseo a all'esame rx (se è osso autogeno).

Da uno studio condotto nell'uomo da Khoury & Buchmann (2001) l'utilizzo, con guarigione sommersa, della membrana, nei difetti ossei perimplantari, appare superfluo. Infatti dopo decontaminazione con soluzione salina, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CHX e acido citrico, i siti trattati con osso autologo e membrana in e-PTFE e quelli trattati con osso autologo e membrana in collagene hanno mostrato una rigenerazione ossea di 2,8 mm e di 1,9 mm rispetto ai siti trattati con solo osso autologo che hanno mostrato una rigenerazione di 2,4 mm.

Tali risultati sono stati confermati dallo studio di Ross-Jansaker et al. (2007) nell'uomo con tecnica non sommersa.

Essi hanno trattato 36 pazienti e 65 impianti dopo soluzione salina e CHX con sostituto d'osso da solo ottenendo una quota di rigenerazione ossea rispettivamente di 1.5 mm e 1.4 mm.

Nociti et al. (2001 a, b), in uno studio sui cani in cui la superficie implantare era stata decontaminata con polvere abrasiva (Air Powder Abrasive), utilizzando vari presidi singoli o combinati (membrana in collagene, ePTFE, Bio-Guide, Bio-Oss Bio-Guide + Bio-Oss, ePTFE + Bio-oss,) hanno ottenuto una reosteointegrazione di 25-30% con tecnica sommersa.

Il protocollo CIST, proposto da Lang et al. (Lindhe, Clinical Periodontology and Implant Dentistry 2008), è un protocollo cumulativo che comprende 4 fasi terapeutiche successive, che non devono essere viste singolarmente, ma come una sequenza di procedure terapeutiche progressive che sinergicamente aumentano il potenziale antibatterico a seconda della estensione e della gravità della lesione (cumulative interceptive supportive therapy).

## PROTOCOLLO CIST

		Parametrici clinici				CIST
		VPI	BOP	PD mm	Difetto RX	
Sano	{		-	≤3	-	A
		+	+	≤3	-	A
Mucosite	{					
Sano o Mucosite	{			4-5	-	A+B
		+	+	≥5	≤2 mm	A+B+C+(D)
Perimplantite	{	+	+	> 5	> 2 mm	A+B+C+D

*A: terapia meccanica*

*C: terapia antibiotica*

*B: terapia antisettica*

*D: terapia resettiva o rigenerativa*

La fase A comprende la detersione meccanica della superficie implantare con la strumentazione descritta ed è indicata nel soggetto sano (VPI ±, BOP-, PD<4 mm, difetto Rx-) e nel soggetto affetto da mucosite (VPI +, BOP+, Pd<4 mm, difetto Rx-).

La fase B comprende, in aggiunta al trattamento meccanico (A), il trattamento antisettico orale, con collutorio di clorexidina allo 0,12-0,2%, e topico, con irrigazioni di clorexidina allo 0,2-0,5% e applicazioni topiche di clorexidina gel allo 0,5-1%, ed è indicata nel soggetto con sondaggio di 4-5 mm, senza riassorbimento osseo radiografico con o senza mucosite (VPI  $\pm$ , BOP $\pm$ , PD 4-5 mm, difetto Rx-).

La fase C comprende, in aggiunta alle fasi A e B, il trattamento antibiotico sistemico e topico ed è indicata nel soggetto affetto da perimplantite di lieve entità (VPI +, BOP+, PD $\geq$ 5mm, difetto rx  $\leq$  2 mm).

La fase D comprende, aggiunta alla A, B, e C, la terapia chirurgica (resettiva o rigenerativa o entrambe) ed è indicata nel soggetto affetto da perimplantite lieve (VPI +, BOP+, PD $\geq$ 5mm, difetto rx  $\leq$  2 mm) o grave (PII+, BOP+, PD $>$ 5mm, difetto rx  $>$  2mm).

## **Obiettivo dello studio**

Lo scopo del presente studio è stato valutare clinicamente e radiograficamente la guarigione dei difetti perimplantari, di impianti in perimplantite, trattati con tecnica combinata di chirurgia rigenerativa (DBBM + membrana riassorbibile in collagene), nella porzione intraossea del difetto, e tecnica resettiva (implantoplastica) nella porzione sovraossea del difetto.

È stata considerata come variabile primaria il PD (pocket depth).



# Materiali e Metodi

## Disegno dello studio

Lo studio è stato disegnato come prospettico.

## Criteri di inclusione

Dal pool di pazienti afferenti al Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali dell'Università degli Studi di Napoli Federico II sono stati selezionati 11 pazienti, per un totale di 11 impianti in perimplantite, in base ai seguenti criteri di inclusione:

- ambo i sessi;
- età 18-65 anni;
- pazienti con storia di parodontite cronica;
- full mouth plaque score (FMPS) <25%;
- full mouth bleeding score (FMBS) <25%;
- presenza di almeno un impianto transmucoso (ITI Dental Implant System, Straumann AG, Basel, Switzerland);
- impianti supportanti riabilitazione protesica fissa cementata;
- PD $\geq$ 6 mm;
- riassorbimento osseo perimplantare con esposizione di almeno una spira dell'impianto.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che presentavano:

- patologie sistemiche controindicanti la terapia chirurgica;
- mobilità implantare;
- fumatori > 20 sigarette/die;
- impianti sommersi in perimplantite;
- impianti con superficie machined.

Sono stati considerati in perimplantite gli impianti che presentavano:

- $pd \geq 5 \text{ mm}$
- BOP +
- Esposizione radiografica di almeno una spira

## **Procedura Sperimentale**

I seguenti parametri clinici sono stati registrati su sei punti (MV, V, DV, DL, L, ML) al baseline e dopo 12 mesi di follow-up:

- FMPS (Full Mouth Plaque Score);
- FMBS (Full Mouth Bleeding Score);
- PD (Profondità di sondaggio);
- CAL (Livello di Attacco Clinico);
- REC (recessione);
- BOP (sanguinamento al sondaggio);

## **Procedura chirurgica**

Dopo anestesia locoregionale con mepivacaina al 2% con adrenalina 1/100.000 è stato sollevato un lembo a spessore totale in modo da evidenziare la cresta ossea, la superficie implantare ed il difetto perimplantare, senza rimuovere le corone protesiche.

Dopo aver asportato il tessuto granulomatoso mediante l'utilizzo di curettes di Gracey si è proceduto a trattare la superficie implantare.

La porzione sovraossea è stata resa liscia mediante implantoplastica, mediante l'utilizzo di frese diamantate grana grossa e sottile (Intensive 5255, 255, 205 L e 5205 L per FG) montate su micromotore moltiplicatore di giri anello rosso (T1 line C200 L, Sirona Dental System, Bensheim, German) e fresa di Arkansas (Shofu CN1 verde e bianca) e gommino

granulometria fine (Shofu) mentre la porzione contenuta all'interno del cratere intraosseo è stata decontaminata con l'utilizzo di air-flow con polvere di glicina per 30'' e successivo lavaggio con soluzione salina sterile per 30''.

Il difetto intraosseo è stato riempito con osso bovino deproteinizzato (DBBM, Bio-Oss spongy 0.25-1 mm, Geistlich Biomaterials, Geneva, Switzerland) e ricoperto con membrana riassorbibile in collagene suino (Bio-Gide, Geistlich Biomaterials, Geneva, Switzerland).

I lembi sono stati suturati senza tensione mediante punti staccati in modo da ottenere una guarigione non sommersa con la superficie implantare trattata con implantoplastica esposta nel cavo orale.

### **Misurazione intrachirurgiche**

Dopo aver asportato il tessuto granulomatoso dal difetto perimplantare sono state eseguite su sei punti (MV, V, DV, DL, L, ML) le seguenti misurazioni intrachirurgiche:

- IS-BD (distanza verticale misurata dalla spalla dell'impianto al fondo del difetto);
- INFRA (distanza verticale misurata dalla cresta ossea al fondo del difetto);

- SUVRA (distanza verticale misurata dalla spalla dell'impianto alla cresta ossea);
- WIDTH (distanza orizzontale misurata dalla superficie implantare alla cresta ossea).

### **Protocollo post-chirurgico e follow-up**

Il dolore post-operatorio è stato controllato con ibuprofene (600mg subito dopo l'intervento e dopo 4 ore). Nessun paziente inserito nello studio aveva controindicazioni all'uso di questa molecola. Per evitare il possibile gonfiore postoperatorio è stato consigliato ad ogni paziente di applicare, in modo intermittente, una busta in TNT di ghiaccio istantaneo monouso per le prime due ore dopo l'intervento.

Al fine di prevenire infezioni della ferita è stata prescritta a tutti i pazienti una terapia antibiotica sistemica (amoxicillina + acido clavulanico 875 mg+125mg) per cinque giorni.

Inoltre è stato prescritto a tutti i pazienti di fare sciacqui di 1 minuto con collutorio alla clorexidina allo 0.12% tre volte al giorno e di non spazzolare la zona dell'intervento per 1 settimana. Dopo 7 giorni il paziente ha potuto incominciare di nuovo a spazzolare usando uno spazzolino a setole morbide, imbevute in collutorio con clorexidina allo 0.12%, per altre 3 settimane. Per 4 settimane dall'intervento è stato indicato al paziente di non usare scovolini o filo interdentale.

Le suture sono state rimosse dopo 2 settimane dall'intervento.

Durante gli appuntamenti post-chirurgici (1-2-3-4-6 settimane) si è proceduto alla asportazione sopragengivale della placca neo formata mediante coppette di gomma e filo interdentale (Oral-B Superfloss).

Dopo 4 settimane dall'intervento sono state ripristinate le normali procedure di igiene orale domiciliare ed è stato interrotto l'utilizzo del collutorio con clorexidina.

### **Analisi dei dati**

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software SPSS (SPSS inc., IBM).

Dal momento che non vi era alcuna differenza statistica relativa ai pazienti gli impianti sono stati considerati come unità statistica.

Tutte le variabili sono state espresse in millimetri (mm) fatta eccezione per il FMPS, il FMBS, bone fill che sono stati espressi in percentuali.

L'analisi comparativa tra il baseline ed il follow-up è stata effettuata, per tutte le variabili lineari, è stata effettuata mediante un paired t-test, e, per le variabili continue, è stato utilizzato un test di Wilcoxon.

Un  $p$ -value  $< 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo.

## Risultati

Le caratteristiche della popolazione e degli impianti supportanti la riabilitazione protesica è descritta in tabella 1.

Tabella 1	
<b>Età</b>	63.6 ± 8.9
<b>Sesso</b>	6 m / 5 f
<b>Fumo</b>	5 fumatori / 6 non fumatori
<b>Tipo di protesi</b>	5 SC – 3 FA – 2 I-I
<b>Anni in funzione</b>	9,2 ± 3.2

*SC: corone singole; FA: full arch; I-I: ponti*

Undici impianti in perimplantite in 11 pazienti (6 maschi e 5 femmine, età media 63.6±8.9, 5 fumatori e 6 non fumatori) sono stati trattati mediante implantoplastica e rigenerazione ossea guidata (tab 1).

Al baseline il FMPS ed il FMBS sono stati rispettivamente di 9.7±2.5% e 7.0±3.5%, mentre dopo un anno di follo-up il FMPS è stato di 8.9±2.8% ed il FMBS è stato di 6.2±2.5%. Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa per il FMPS (p=0.43) mentre è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa per il FMBS (p=0.04) (tab 2).

Tabella 2			
	<b>Baseline</b>	<b>1 anno</b>	<b>p-value</b>
<b>FMPS</b>	9.7±2.5	8.9±2.9	0,43
<b>FMBS</b>	7.0±3.5	6.2±2.5	0,04

La tabella 3 riassume le medie e le deviazioni standard della distanza verticale dalla spalla dell'impianto al fondo del difetto (IS-BD), della

distanza verticale dalla spalla dell'impianto alla cresta ossea (SUVRA), della distanza verticale della cresta ossea al fondo del difetto (INFRA) e la distanza orizzontale dalla superficie implantare alla cresta ossea (WIDTH).

L'IS-BD è stato di  $10.6 \pm 4.3$  mm, la componente sovra ossea è stata di  $4.0 \pm 3.3$  mm, la componente intraossea di  $4.6 \pm 2.0$  mm ed infine il WIDTH è stato di  $2.6 \pm 1.0$  mm (tab 3).

Misurazioni intrachirurgiche							Tabella 3		
	MV	V	DV	DO	O	MO	Min	Max	Media
<b>IS-BD</b>	$8.8 \pm 6.4$	$9.1 \pm 5.5$	$9.0 \pm 4.8$	$8.8 \pm 4.4$	$8.8 \pm 4.6$	$8.8 \pm 6.1$	7	20	$10.64 \pm 4.342$
<b>SUVRA</b>	$4.0 \pm 3.9$	$7.1 \pm 2.6$	$3.3 \pm 2.2$	$3.3 \pm 2.3$	$4.8 \pm 3.4$	$4.0 \pm 3.9$	1	10	$4.00 \pm 3.286$
<b>INFRA</b>	$4.9 \pm 4.1$	$2.0 \pm 3.5$	$5.6 \pm 5.2$	$5.6 \pm 4.0$	$4.1 \pm 3.5$	$4.9 \pm 3.8$	2	9	$4.64 \pm 2.063$
<b>WIDTH</b>	$1.7 \pm 1.3$	$0.9 \pm 1.2$	$1.9 \pm 1.3$	$2.0 \pm 1.1$	$1.8 \pm 1.4$	$1.9 \pm 1.4$	1	4	$2.64 \pm 1.027$

In tabella 4 sono rappresentati i risultati della comparazione statistica tra il baseline e un anno di follow-up per quanto riguarda il PD, il CAL, il REC ed il BOP.

Al baseline il PD è stato di  $8.1 \pm 1.8$  mm, il CAL di  $9.7 \pm 2.5$  mm e REC  $1.7 \pm 1.5$  mm mentre, dopo un anno di follow-up, il PD è stato di  $4.0 \pm 1.3$  mm, il CAL  $6.7 \pm 2.5$  mm e REC  $3.0 \pm 1.8$  mm.

È stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra il baseline ed 1 anno ( $p < 0.05$ ) (tab. 4 ).



**Comparazione dei parametri clinici al baseline e dopo 12 mesi di follow-up**

**Tabella 4**

		MV	V	DV	DO	O	MO	MIN	Max	Media
PD (mm)	Baseline	6.5±2.9	6.2±2.6	6.8±2.8	6.5±2.0	6.2±1.9	6.2±1.9	2	11	8.1±1.8
	1 anno	3.5±1.4	3.0±0.8	3.3±0.9	3.5±0.5	3.4±0.7	3.4±0.8	2	6	4.0±1.3
		<i>p-value</i> 0.02								
CAL (mm)	Baseline	7.8±3.4	7.6±3.0	8.0±3.0	7.5±2.4	7.6±2.1	7.0±2.3	2	13	9.7±2.5
	1 anno	6.0±2.9	5.5±2.9	5.4±2.3	5.5±2.0	6.0±1.9	5.7±2.5	2	11	6.7±2.5
		<i>p-value</i> 0.0001								
REC (mm)	Baseline	1.4±1.2	1.5±1.2	1.2±1.2	1.1±1.0	1.5±0.9	0.8±0.8	0	4	1.7±1.5
	1 anno	2.5±2.1	2.5±2.4	2.1±1.7	1.9±1.8	2.6±1.6	2.4±2.0	0	6	3.0±1.8
		<i>p-value</i> 0.0001								
BOP(%)	Baseline	2/11	2/11	3/11	3/11	1/11	2/11			
	1 anno	1/11	0/11	1/11	1/11	0/11	1/11			
	<i>p-value</i>	0.32	0.16	0.16	0.16	0.32	0.32			

In tabella 5 sono riportati i risultati radiografici relativi al bone level, INFRA rx, bone fill ed INFRA rx fill. Al baseline il bone level è stato di 7.8±4.3 mm sul versante mesiale e di 8.2±3.2 mm su quello distale, dopo 1 anno di follow-up si è registrato un bone level di 5.4±2.3 mm 4.9±2.1 mm rispettivamente sul versante mesiale e distale. In entrambi i casi la differenza è stata statisticamente significativa.

Risultati radiografici		Tabella 5	
		Mesiale	Distale
Bone Level (mm)	baseline	7.8±4.3	8.2±3.2
	1 anno	5.4±2.3	4.9±2.1
	<i>p-value</i>	0.005	0.0001
INFRA rx (mm)	Baseline	2.5±2.5	4.6±4.1
	1 anno	0.3±0.8	0.9±1.3
	<i>p-value</i>	0.006	0.002
Bone Fill (%)		25.9±14.2	40.4±13.8
INFRA fill (%)		94.6±13.7	88.9±14.3

L'INFRA rx, al baseline, è stato di  $2.5 \pm 2.5$  mm e di  $4.6 \pm 4.1$  mm rispettivamente sul versante mesiale e distale, mentre dopo 1 anno si è registrato un INFRA rx di  $0.3 \pm 0.8$  mm mesialmente e di  $0.9 \pm 1.3$  mm distalmente. Anche in questo caso si è registrata una differenza statisticamente significativa tra il baseline ed 1 anno di follow-up.

Gli impianti hanno mostrato un bone fill del  $25.9 \pm 14.2\%$  sul versante mesiale e del  $40.4 \pm 13.8\%$  sul versante distale.

Il riempimento radiografico del difetto (INFRA rx fill) è stato del  $94.6 \pm 13.7\%$  mesialmente e dell' $88.9 \pm 14.3\%$  distalmente.

## Discussione

La perimplantite è una patologia infiammatoria che è emersa e si è andata manifestando con una frequenza legata all'aumento del numero di impianti inseriti nel cavo orale negli ultimi venti anni (Lindhe & Meyele 2008, Fransson et al. 2009, Zitzmann & Berglundh 2008).

La sua prevalenza va dal 12% al 40% degli impianti inseriti e dal 28% al 56% dei pazienti (Lindhe & Meyle, 2008), mentre il suo meccanismo eziopatogenetico e le sue manifestazioni cliniche la rendono molto simile alla parodontite (Zitzmann et al 2001, Zitzmann et al 2004, Zitzmann & Berglundh 2008).

Le sue peculiarità, determinate dall'assenza dei tessuti parodontali profondi, sono rappresentate essenzialmente da una diffusione dell'infiltrato infiammatorio nel tessuto osseo (osteite), e dalla superficie implantare esposta e contaminata che, per la sua morfologia, risulta più difficile da trattare rispetto al dente (Claffey et al. 2008).

Oggi i concetti di successo e di sopravvivenza degli impianti sono stati chiaramente distinti ed è stato dimostrato che, contrariamente a quanto affermato da Albrechtsson et al. nel 1986, a 10 anni il successo clinico e biologico caratterizza il 60% circa degli impianti (Simonis et al. 2010), mentre la sopravvivenza raggiunge circa il 90% (Jung et al. 2008, Pjetursson et al. 2007).

Il significato di ciò è che, dopo 10 anni, il 30% circa degli impianti ha un successo clinico, ma in realtà ha perso una certa quota di osso ed ha una

profondità di sondaggio aumentata, rientrando quindi nella percentuale di sopravvivenza (Jung et al. 2008, Pjetursson et al. 2007).

La percentuale di sopravvivenza degli impianti a fronte di quella di successo pieno si riscontra maggiormente in soggetti che manifestano fattori di rischio sistemici (parodontite, diabete, fumo)(Ferreira et al. 2006) o locali (scarsa igiene orale, impianti eccessivamente contigui o inseriti profondamente) (Tarnow et al. 2000).

La significativa percentuale di sopravvivenza degli impianti induce a pensare che l'evoluzione della perimplantite, come quella della parodontite, non è continua e progressiva, ma può avere lunghi periodi di quiescenza.

Molti studi evidenziano, inoltre, che la prevenzione della perimplantite, l'eliminazione dei fattori di rischio (parodontite, fumo, diabete) e la diagnosi ed il trattamento attivo precoce non chirurgico e/o chirurgico abbiano una prognosi favorevole (The 6th European Workshop on Periodontology Contemporary Periodontics, 2008).

La terapia non chirurgica, indicata nelle perimplantiti in fase iniziale, con perdita ossea  $\leq 2$  mm, si giova prevalentemente della terapia con ablatori ad ultrasuoni con punte di plastica, più facilmente gestibili nella tasca perimplantare rispetto alle curettes di teflon, e dell'applicazione topica di chips di CHX ed antibiotici a lento rilascio (minociclina, doxiciclina)(Persson et al. 2006, Renvert et al. 2008).

Il trattamento chirurgico è la terapia d'elezione della perimplantite per la complessità della lesione, per la difficoltà di decontaminazione della superficie implantare esposta e, pertanto, per la difficoltà di ottenere la rigenerazione ossea e la reosteointegrazione dell'impianto.

I dati in letteratura consentono oggi di affermare che la superficie implantare può essere decontaminata e resa osteofila con mezzi relativamente semplici (detersione meccanica con CHX e soluzione fisiologica), senza che sia stata dimostrata la necessità di una vera e propria sterilizzazione della stessa (Claffey et al. 2008, Persson et al 2004).

Per quanto riguarda la perdita ossea è stato dimostrato che vi è sempre una componente verticale del difetto (Schwarz et al. 2007) e che le tecniche di rigenerazione con innesti autologhi o eterologhi, anche senza GBR, sono efficaci nel rigenerare l'osso perso ed ottenere la osteointegrazione in una percentuale non predicibile (Wetzel et al. 1999, Ross-Jansaker et al. 2007).

I parametri che entrano in gioco nella rigenerazione ossea sono almeno 5 (tipo di lesione, tipo di superficie implantare, trattamento della superficie, tipo di guarigione(sommersa o non sommersa), tecnica chirurgica) e sono comunque necessari studi di tipo longitudinale controllati per valutare ciascun parametro coinvolto nel processo rigenerativo, standardizzando gli altri, e controllando nel tempo il risultato clinico.

Non si sa infatti se la quota di osso rigenerato ed incompletamente reosteointegrato (la quota di reosteointegrazione nella pratica clinica è

naturalmente non dimostrabile) sia compatibile con il mantenimento a lungo termine degli impianti.

Pertanto, da quanto detto si evince che il riempimento del difetto perimplantare verticale è possibile e predicibile. Rimane irrisolto il problema della porzione sovraossea del difetto che non è rigenerabile in maniera predicibile.

Romeo et al. (2005), in uno studio clinico controllato, hanno valutato l'efficacia dell'associazione dell'implantoplastica (levigatura della superficie implantare esposta dalla lesione perimplantare) alla chirurgia resettiva.

Dopo tre anni di follow-up gli impianti trattati con chirurgia resettiva associata ad implantoplastica hanno dimostrato un minor riassorbimento osseo ( $0.01 \pm 0.41$  mm) rispetto a quelli trattati con sola terapia resettiva ( $1.54 \pm 0.7$  mm).

La levigatura della superficie implantare, eliminando le spire e la rugosità di superficie, rende l'impianto meno placca-ritentivo assicurandone una maggiore stabilità nel tempo (Romeo et al. 2005).

Per tale motivo, nel presente studio, si è optato per levigare la parte dell'impianto esposta nella componente sovraossea del difetto perimplantare e di rigenerare la porzione del difetto intraosseo.

Dopo 12 mesi di follow-up tutti gli impianti erano presenti in arcata e sottoposti a carico funzionale. Non si sono verificati casi di mobilità implantare e complicanze di tipo ascessuale.

La riduzione del PD è stata in media di  $4.1 \pm 1.0$  mm, del CAL di  $3.0 \pm 0.9$  mm mentre la REC è aumentata di  $1.3 \pm 0.9$  mm.

I risultati sembrano migliori rispetto ai casi trattati con la stessa metodica rigenerativa ma senza implantoplastica.

Infatti in uno studio di Schwarz et al. (2006) dopo 6 mesi di guarigione si è registrata una riduzione della profondità di sondaggio di  $2.6 \pm 0.4$  mm

Simili risultati, dopo 1 anno di follow-up, sono stati riportati da uno studio analogo di Roos-Jansåker (2007) in cui si è avuta una riduzione del PD di  $2.9 \pm 2.0$  mm.

Khoury & Buchmann (2001) utilizzando membrane riassorbibili e sostituto osseo, associati ad una guarigione sommersa, dopo 3 anni di follow-up, hanno avuto una riduzione del PD di  $2.6 \pm 1.6$  mm.

Appare quindi che la tecnica di implantoplastica associata alla rigenerazione del difetto perimplantare intraosseo dia risultati migliori rispetto alle altre metodiche rigenerative con materiali riassorbibili.

Tali risultati sono confermati dall'analisi delle radiografie endorali. Infatti, nelle radiografie di controllo al follow-up, si è avuto un riempimento della componente intraossea mesiale di  $2.2 \pm 2.1$  mm ( $94.6 \pm 13.7\%$ ) e di quella distale di  $3.7 \pm 3.1$  mm ( $88.9 \pm 14.3\%$ ).

## Conclusioni

L'efficacia delle procedure terapeutiche, ed in particolare di quelle chirurgiche, fa sì che si possa prolungare la sopravvivenza dell'impianto per anni, arrestare la perdita ossea e, nella quota intraossea della lesione, rigenerare almeno in parte il tessuto osseo perso.

Tutto ciò consente di considerare la perimplantite, se colta nelle fasi non avanzate, una patologia trattabile con principi parodontali e non una complicanza senza possibilità di intervento.

La tecnica proposta nello studio, levigatura della superficie implantare esposta nella porzione sovraossea del difetto e rigenerazione della componente intraossea, sembra dare risultati migliori rispetto alle due tecniche prese singolarmente.

Pertanto appare necessario il disegno di un RCT che confronti questa tecnica chirurgica con le diverse metodiche rigenerative.



## Bibliografia

1. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI, Lindhe J, Eriksson B, Sbordone L. Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures (I). A 3-year longitudinal prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1986 Feb;15(1):39-52.
2. Aglietta M, Siciliano VI, Rasperini G, Cafiero C, Lang NP, Salvi GE. A 10-year retrospective analysis of marginal bone-level changes around implants in periodontally healthy and periodontally compromised tobacco smokers. *Clin Oral Implants Res.* 2011 Jan;22(1):47-53.
3. Akimoto K, Becker W, Donath K, Becker BE, Sanchez R. Formation of bone around titanium implants placed into zero wall defects: pilot project using reinforced e-PTFE membrane and autogenous bone grafts. *Clin Implant Dent Relat Res.* 1999;1(2):98-104.
4. Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont.* 2004 Sep-Oct;17(5):536-43.
5. Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces: Part 2--review focusing on clinical knowledge of different surfaces. *Int J Prosthodont.* 2004 Sep-Oct;17(5):544-64. Review.
6. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1986 Summer;1(1):11-25.
7. Alhag M, Renvert S, Polyzois I, Claffey N. Re-osseointegration on rough implant surfaces previously coated with bacterial biofilm: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 2008 Feb;19(2):182-7.

8. Astrand P, Engquist B, Dahlgren S, Gröndahl K, Engquist E, Feldmann H. Astra Tech and Brånemark system implants: a 5-year prospective study of marginal bone reactions. *Clin Oral Implants Res.* 2004 Aug;15(4):413-20.
9. Baelum V, Ellegaard B. Implant survival in periodontally compromised patients. *J Periodontol.* 2004 Oct;75(10):1404-12.
10. Behneke A, Behneke N, d'Hoedt B. Treatment of peri-implantitis defects with autogenous bone grafts: six-month to 3-year results of a prospective study in 17 patients. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2000 Jan-Feb;15(1):125-38.
11. Berglundh T, Gislason O, Lekholm U, Sennerby L, Lindhe J. Histopathological observations of human periimplantitis lesions. *J Clin Periodontol.* 2004 May;31(5):341-7.
12. Berglundh T, Gotfredsen K, Zitzmann NU, Lang NP, Lindhe J. Spontaneous progression of ligature induced peri-implantitis at implants with different surface roughness: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2007 Oct;18(5):655-61. Epub 2007 Jun 30.
13. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res.* 1991 Apr-Jun;2(2):81-90.
14. Berglundh T, Lindhe J, Jonsson K, Ericsson I. The topography of the vascular systems in the periodontal and peri-implant tissues in the dog. *J Clin Periodontol.* 1994 Mar;21(3):189-93.
15. Berglundh T, Lindhe J, Marinello C, Ericsson I, Liljenberg B. Soft tissue reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 1992 Mar;3(1):1-8.
16. Berglundh T, Lindhe J. Dimension of the periimplant mucosa. Biological width revisited. *J Clin Periodontol.* 1996 Oct;23(10):971-3.

17. Brägger U, Karoussis I, Persson R, Pjetursson B, Salvi G, Lang N. Technical and biological complications/failures with single crowns and fixed partial dentures on implants: a 10-year prospective cohort study. *Clin Oral Implants Res.* 2005 Jun;16(3):326-34.
18. Brägger U. Digital imaging in periodontal radiography. A review. *J Clin Periodontol.* 1988 Oct;15(9):551-7. Review.
19. Büchter A, Meyer U, Kruse-Lösler B, Joos U, Kleinheinz J. Sustained release of doxycycline for the treatment of peri-implantitis: randomised controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Oct;42(5):439-44.
20. Buser D, Martin W, Belser UC. Optimizing esthetics for implant restorations in the anterior maxilla: anatomic and surgical considerations. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004;19 Suppl:43-61. Review.
21. Buser D, Weber HP, Lang NP. Tissue integration of non-submerged implants. 1-year results of a prospective study with 100 ITI hollow-cylinder and hollow-screw implants. *Clin Oral Implants Res.* 1990 Dec;1(1):33-40.
22. Claffey N, Clarke E, Polyzois I, Renvert S. Surgical treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol.* 2008 Sep;35(8 Suppl):316-32. Review.
23. Deppe H, Horch HH, Henke J, Donath K. Per-implant care of ailing implants with the carbon dioxide laser. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2001 Sep-Oct;16(5):659-67.
24. Ericsson I, Berglundh T, Marinello C, Liljenberg B, Lindhe J. Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 1992 Sep;3(3):99-103.
25. Ericsson I, Persson LG, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J, Klinge B. Different types of inflammatory reactions in peri-implant soft tissues. *J Clin Periodontol.* 1995 Mar;22(3):255-61.

26. Etter TH, Håkanson I, Lang NP, Trejo PM, Caffesse RG. Healing after standardized clinical probing of the perimplant soft tissue seal: a histomorphometric study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2002 Dec;13(6):571-80.
27. Evans CD, Chen ST. Esthetic outcomes of immediate implant placements. *Clin Oral Implants Res.* 2008 Jan;19(1):73-80.
28. Evian CI, Emling R, Rosenberg ES, Waasdorp JA, Halpern W, Shah S, Garcia M. Retrospective analysis of implant survival and the influence of periodontal disease and immediate placement on long-term results. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004 May-Jun;19(3):393-8.
29. Felo A, Shibly O, Ciancio SG, Lauciello FR, Ho A. Effects of subgingival chlorhexidine irrigation on peri-implant maintenance. *Am J Dent.* 1997 Apr;10(2):107-10.
30. Feloutzis A, Lang NP, Tonetti MS, Bürgin W, Brägger U, Buser D, Duff GW, Kornman KS. IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population. *Clin Oral Implants Res.* 2003 Feb;14(1):10-7.
31. Ferreira SD, Silva GL, Cortelli JR, Costa JE, Costa FO. Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *J Clin Periodontol.* 2006 Dec;33(12):929-35.
32. Fransson C, Wennström J, Tomasi C, Berglundh T. Extent of peri-implantitis-associated bone loss. *J Clin Periodontol.* 2009 Apr;36(4):357-63.
33. Fürst MM, Salvi GE, Lang NP, Persson GR. Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clin Oral Implants Res.* 2007 Aug;18(4):501-8. Epub 2007 May 15.
34. Gould TR, Brunette DM, Westbury L. The attachment mechanism of epithelial cells to titanium in vitro. *J Periodontal Res.* 1981 Nov;16(6):611-6.

35. Gruica B, Wang HY, Lang NP, Buser D. Impact of IL-1 genotype and smoking status on the prognosis of osseointegrated implants. *Clin Oral Implants Res.* 2004 Aug;15(4):393-400.
36. Haas R, Baron M, Dörtbudak O, Watzek G. Lethal photosensitization, autogenous bone, and e-PTFE membrane for the treatment of peri-implantitis: preliminary results. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2000 May-Jun;15(3):374-82.
37. Hämmerle CH, Brägger U, Bürgin W, Lang NP. The effect of subcrestal placement of the polished surface of ITI implants on marginal soft and hard tissues. *Clin Oral Implants Res.* 1996 Jun;7(2):111-9.
38. Hardt CR, Gröndahl K, Lekholm U, Wennström JL. Outcome of implant therapy in relation to experienced loss of periodontal bone support: a retrospective 5- year study. *Clin Oral Implants Res.* 2002 Oct;13(5):488-94.
39. Heitz-Mayfield LJ, Huynh-Ba G. History of treated periodontitis and smoking as risks for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009;24 Suppl:39-68. Review.
40. Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol.* 2008 Sep;35(8 Suppl):292-304. Review.
41. Hermann JS, Schoolfield JD, Schenk RK, Buser D, Cochran DL. Influence of the size of the microgap on crestal bone changes around titanium implants. A histometric evaluation of unloaded non-submerged implants in the canine mandible. *J Periodontol.* 2001 Oct;72(10):1372-83.
42. Hultin M, Gustafsson A, Hallström H, Johansson LA, Ekfeldt A, Klinge B. Microbiological findings and host response in patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2002 Aug;13(4):349-58.

43. Jansson H, Hamberg K, De Bruyn H, Bratthall G. Clinical consequences of IL-1 genotype on early implant failures in patients under periodontal maintenance. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2005;7(1):51-9.
44. Jung RE, Pjetursson BE, Glauser R, Zembic A, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the 5-year survival and complication rates of implant-supported single crowns. *Clin Oral Implants Res*. 2008 Feb;19(2):119-30. Epub 2007 Dec 7. Review.
45. Karoussis IK, Kotsovilis S, Fourmoussis I. A comprehensive and critical review of dental implant prognosis in periodontally compromised partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res*. 2007 Dec;18(6):669-79. Epub 2007 Sep 13. Review.
46. Karoussis IK, Müller S, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Brägger U, Lang NP. Association between periodontal and peri-implant conditions: a 10-year prospective study. *Clin Oral Implants Res*. 2004 Feb;15(1):1-7.
47. Karoussis IK, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Brägger U, Hämmerle CH, Lang NP. Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clin Oral Implants Res*. 2003 Jun;14(3):329-39.
48. Karring ES, Stavropoulos A, Ellegaard B, Karring T. Treatment of peri-implantitis by the Vector system. *Clin Oral Implants Res*. 2005 Jun;16(3):288-93.
49. Khoury F, Buchmann R. Surgical therapy of peri-implant disease: a 3-year follow-up study of cases treated with 3 different techniques of bone regeneration. *J Periodontol*. 2001 Nov;72(11):1498-508.
50. Klinge B, Meyle J; Working Group 2. Soft-tissue integration of implants. Consensus report of Working Group 2. *Clin Oral Implants Res*. 2006 Oct;17 Suppl 2:93-6.

51. Kolonidis SG, Renvert S, Hämmerle CH, Lang NP, Harris D, Claffey N. Osseointegration on implant surfaces previously contaminated with plaque. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 2003 Aug;14(4):373-80.
52. Kotsovilis S, Karoussis IK, Fourmoussis I. A comprehensive and critical review of dental implant placement in diabetic animals and patients. *Clin Oral Implants Res.* 2006 Oct;17(5):587-99.
53. Lachmann S, Kimmerle-Müller E, Axmann D, Scheideler L, Weber H, Haas R. Associations between peri-implant crevicular fluid volume, concentrations of crevicular inflammatory mediators, and composite IL-1A -889 and IL-1B +3954 genotype. A cross-sectional study on implant recall patients with and without clinical signs of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2007 Apr;18(2):212-23.
54. Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol.* 1990 Nov;17(10):714-21.
55. Lang NP, Berglundh T, Heitz-Mayfield LJ, Pjetursson BE, Salvi GE, Sanz M. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding implant survival and complications. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004;19 Suppl:150-4. Review.
56. Lang NP, Berglundh T; Working Group 4 of Seventh European Workshop on Periodontology. Periimplant diseases: where are we now?--Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2011 Mar;38 Suppl 11:178-81.
57. Lang NP, Joss A, Tonetti MS. Monitoring disease during supportive periodontal treatment by bleeding on probing. *Periodontol 2000.* 1996 Oct;12:44-8. Review.
58. Lang NP, Nyman SR. Supportive maintenance care for patients with implants and advanced restorative therapy. *Periodontol 2000.* 1994 Feb;4:119-26. Review.

59. Lang NP, Pjetursson BE, Tan K, Brägger U, Egger M, Zwahlen M. A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years. II. Combined tooth--implant-supported FPDs. *Clin Oral Implants Res.* 2004 Dec;15(6):643-53. Review.
60. Lang NP, Wetzel AC, Stich H, Caffesse RG. Histologic probe penetration in healthy and inflamed peri-implant tissues. *Clin Oral Implants Res.* 1994 Dec;5(4):191-201.
61. Lee KH, Maiden MF, Tanner AC, Weber HP. Microbiota of successful osseointegrated dental implants. *J Periodontol.* 1999 Feb;70(2):131-8.
62. Leonhardt A, Renvert S, Dahlén G. Microbial findings at failing implants. *Clin Oral Implants Res.* 1999 Oct;10(5):339-45.
63. Lindhe J, Berglundh T, Ericsson L, Liljenberg B, Marinello C. Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. An study in the beagle dog. *Clin Oral Implant Res*, 3: 9-16, 1992.
64. Lindhe J, Lang NP, Karring T. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 2 Volumes, 5th Edition, 2008.
65. Lindhe J, Meyle J; Group D of European Workshop on Periodontology. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2008 Sep;35(8 Suppl):282-5.
66. Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: a 10-year follow-up study. *J Dent Res.* 1997 Oct;76(10):1667-74.
67. Luterbacher S, Mayfield L, Brägger U, Lang NP. Diagnostic characteristics of clinical and microbiological tests for monitoring periodontal and peri-implant mucosal tissue conditions during supportive periodontal therapy (SPT). *Clin Oral Implants Res.* 2000 Dec;11(6):521-9.



68. Marinello CP, Berglundh T, Ericsson I, Klinge B, Glantz PO, Lindhe J. Resolution of ligature-induced peri-implantitis lesions in the dog. *J Clin Periodontol*. 1995 Jun;22(6):475-9.
69. Matarasso S, Quaremba G, Coraggio F, Vaia E, Cafiero C, Lang NP. Maintenance of implants: an in vitro study of titanium implant surface modifications subsequent to the application of different prophylaxis procedures. *Clin Oral Implants Res*. 1996 Mar;7(1):64-72.
70. McKinney RV Jr, Steflik DE, Koth DL. Evidence for a junctional epithelial attachment to ceramic dental implants. A transmission electron microscopic study. *J Periodontol*. 1985 Oct;56(10):579-91.
71. Miyata T, Kobayashi Y, Araki H, Ohto T, Shin K. The influence of controlled occlusal overload on peri-implant tissue. Part 3: A histologic study in monkeys. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2000 May-Jun;15(3):425-31.
72. Mohamed S, Polyzois I, Renvert S, Claffey N. Effect of surface contamination on osseointegration of dental implants surrounded by circumferential bone defects. *Clin. Oral Impl. Res.* 21, 2010; 513–519.
73. Mombelli A, Cionca N. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clin Oral Implants Res*. 2006 Oct;17 Suppl 2:97-103. Review. Erratum in: *Clin Oral Implants Res*. 2006 Dec;17(6):746.
74. Mombelli A, Lang NP. Antimicrobial treatment of peri-implant infections. *Clin Oral Implants Res*. 1992 Dec;3(4):162-8.
75. Mombelli A. In vitro models of biological responses to implant microbiological models. *Adv Dent Res*. 1999 Jun;13:67-72. Review.
76. Nevins M, Nevins ML, Camelo M, Boyesen JL, Kim DM. Human histologic evidence of a connective tissue attachment to a dental implant. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2008 Apr;28(2):111-21.

77. Nociti FH Jr, Machado MA, Stefani CM, Sallum EA. Absorbable versus nonabsorbable membranes and bone grafts in the treatment of ligature-induced peri-implantitis defects in dogs: a histometric investigation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2001 Sep-Oct;16(5):646-52.
78. Nociti Júnior FH, Caffesse RG, Sallum EA, Machado MA, Stefani CM, Sallum AW. Clinical study of guided bone regeneration and/or bone grafts in the treatment of ligature-induced peri-implantitis defects in dogs. *Braz Dent J*. 2001;12(2):127-31.
79. Nouneh RA, Wataha JC, Hanes PJ, Lockwood PE. Effect of lipopolysaccharide contamination on the attachment of osteoblast-like cells to titanium and titanium alloy in vitro. *J Oral Implantol*. 2001;27(4):174-9.
80. Ong CT, Ivanovski S, Needleman IG, Retzepi M, Moles DR, Tonetti MS, Donos N. Systematic review of implant outcomes in treated periodontitis subjects. *J Clin Periodontol*. 2008 May;35(5):438-62. Review.
81. Pecora GE, Ceccarelli R, Bonelli M, Alexander H, Ricci JL. Clinical evaluation of laser microtexturing for soft tissue and bone attachment to dental implants. *Implant Dent*. 2009 Feb;18(1):57-66.
82. Persson GR, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJA, Lang NP. Antimicrobial therapy using a local drug delivery system (Arestins) in the treatment of peri-implantitis. I: microbiological outcomes. *Clin. Oral Impl. Res.* 17, 2006; 386–393.
83. Persson LG, Araújo MG, Berglundh T, Gröndahl K, Lindhe J. Resolution of peri-implantitis following treatment. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 1999 Jun;10(3):195-203.
84. Persson LG, Mouhyi J, Berglundh T, Sennerby L, Lindhe J. Carbon dioxide laser and hydrogen peroxide conditioning in the treatment of periimplantitis: an experimental study in the dog. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2004;6(4):230-8.

85. Pjetursson BE, Brägger U, Lang NP, Zwahlen M. Comparison of survival and complication rates of tooth-supported fixed dental prostheses (FDPs) and implant-supported FDPs and single crowns (SCs). *Clin Oral Implants Res.* 2007 Jun;18 Suppl 3:97-113. Review. Erratum in: *Clin Oral Implants Res.* 2008 Mar;19(3):326-8.
86. Polyzois I, Renvert S, Bosshardt DD, Lang NP, Claffey N. Effect of Bio-Oss on osseointegration of dental implants surrounded by circumferential bone defects of different dimensions: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 2007 Jun;18(3):304-10. Epub 2007 Feb 13.
87. Quirynen M, Abarca M, Van Assche N, Nevins M, van Steenberghe D. Impact of supportive periodontal therapy and implant surface roughness on implant outcome in patients with a history of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007 Sep;34(9):805-15. Review.
88. Quirynen M, De Soete M, van Steenberghe D. Infectious risks for oral implants: a review of the literature. *Clin Oral Implants Res.* 2002 Feb;13(1):1-19. Review.
89. Quirynen M, van Steenberghe D. Bacterial colonization of the internal part of two-stage implants. An in vivo study. *Clin Oral Implants Res.* 1993 Sep;4(3):158-61.
90. Quirynen M, Vogels R, Peeters W, van Steenberghe D, Naert I, Haffajee A. Dynamics of initial subgingival colonization of 'pristine' peri-implant pockets. *Clin Oral Implants Res.* 2006 Feb;17(1):25-37.
91. Rangert B, Gunne J, Glantz PO, Svensson A. Vertical load distribution on a three-unit prosthesis supported by a natural tooth and a single Brånemark implant. An in vivo study. *Clin Oral Implants Res.* 1995 Mar;6(1):40-6.
92. Renvert S, Lessem J, Dahlén G, Lindahl C, Svensson M. Topical minocycline microspheres versus topical chlorhexidine gel as an adjunct to mechanical debridement of incipient peri-implant infections: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2006 May;33(5):362-9.

93. Renvert S, Lessem J, Dahlén G, Renvert H, Lindahl C. Mechanical and repeated antimicrobial therapy using a local drug delivery system in the treatment of peri-implantitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2008 May;79(5):836-44.
94. Renvert S, Polyzois I, Maguire R. Re-osseointegration on previously contaminated surfaces: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Sep;20 Suppl 4:216-27. Review.
95. Renvert S, Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Renvert H, Rutger Persson G. Infection at titanium implants with or without a clinical diagnosis of inflammation. *Clin Oral Implants Res*. 2007 Aug;18(4):509-16. Epub 2007 May 21.
96. Renvert S, Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Renvert H, Rutger Persson G. Infection at titanium implants with or without a clinical diagnosis of inflammation. *Clin Oral Implants Res*. 2007 Aug;18(4):509-16.
97. Ricci JL, Grew JC, Alexander H. Connective-tissue responses to defined biomaterial surfaces. I. Growth of rat fibroblast and bone marrow cell colonies on microgrooved substrates. *J Biomed Mater Res A*. 2008 May;85(2):313-25.
98. Roccuzzo M, Bonino F, Bonino L, Dalmaso P. Surgical therapy of peri-implantitis lesions by means of a bovine-derived xenograft: comparative results of a prospective study on two different implant surfaces. *J Clin Periodontol*. 2011 Aug;38(8):738-45.
99. Romeo E, Ghisolfi M, Murgolo N, Chiapasco M, Lops D, Vogel G. Therapy of peri-implantitis with resective surgery. A 3-year clinical trial on rough screw-shaped oral implants. Part I: clinical outcome. *Clin Oral Implants Res*. 2005 Feb;16(1):9-18.
100. Rompen E, Domken O, Degidi M, Pontes AE, Piattelli A. The effect of material characteristics, of surface topography and of implant components and connections on soft tissue integration: a literature review. *Clin Oral Implants Res*. 2006 Oct;17 Suppl 2:55-67. Review.

101. Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part I: implant loss and associations to various factors. *J Clin Periodontol*. 2006 Apr;33(4):283-9.
102. Roos-Jansåker AM, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part III: factors associated with peri-implant lesions. *J Clin Periodontol*. 2006 Apr;33(4):296-301.
103. Roos-Jansåker AM, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Surgical treatment of peri-implantitis using a bone substitute with or without a resorbable membrane: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol*. 2007 Jul;34(7):625-32.
104. Rosenberg ES, Cho SC, Elian N, Jalbout ZN, Froum S, Evian CI. A comparison of characteristics of implant failure and survival in periodontally compromised and periodontally healthy patients: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004 Nov-Dec;19(6):873-9.
105. Salvi GE, Persson GR, Heitz-Mayfield LJ, Frei M, Lang NP. Adjunctive local antibiotic therapy in the treatment of peri-implantitis II: clinical and radiographic outcomes. *Clin Oral Implants Res*. 2007 Jun;18(3):281-5. Epub 2007 Mar 12.
106. Sanz M, Alandez J, Lazaro P, Calvo JL, Quirynen M, van Steenberghe D. Histopathologic characteristics of peri-implant soft tissues in Brånemark implants with 2 distinct clinical and radiological patterns. *Clin Oral Implants Res*. 1991 Jul-Sep;2(3):128-34.
107. Schou S, Holmstrup P, Jørgensen T, Skovgaard LT, Stoltze K, Hjørting-Hansen E, Wenzel A. Implant surface preparation in the surgical treatment of experimental peri-implantitis with autogenous bone graft and ePTFE membrane in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Implants Res*. 2003 Aug;14(4):412-22.
108. Schou S, Holmstrup P, Jørgensen T, Skovgaard LT, Stoltze K, Hjørting-Hansen E, Wenzel A. Anorganic porous bovine-derived bone mineral (Bio-Oss) and ePTFE

membrane in the treatment of peri-implantitis in cynomolgus monkeys. Clin Oral Implants Res. 2003 Oct;14(5):535-47.

109. Schou S, Holmstrup P, Jørgensen T, Stoltze K, Hjørting-Hansen E, Wenzel A. Autogenous bone graft and ePTFE membrane in the treatment of peri-implantitis. I. Clinical and radiographic observations in cynomolgus monkeys. Clin Oral Implants Res. 2003 Aug;14(4):391-403.
110. Schou S, Holmstrup P, Skovgaard LT, Stoltze K, Hjørting-Hansen E, Gundersen HJ. Autogenous bone graft and ePTFE membrane in the treatment of peri-implantitis. II. Stereologic and histologic observations in cynomolgus monkeys. Clin Oral Implants Res. 2003 Aug;14(4):404-11.
111. Schou S, Holmstrup P, Stoltze K, Hjørting-Hansen E, Fiehn NE, Skovgaard LT. Probing around implants and teeth with healthy or inflamed peri-implant mucosa/gingiva. A histologic comparison in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). Clin Oral Implants Res. 2002 Apr;13(2):113-26.
112. Schwarz F, Bieling K, Latz T, Nuesry E, Becker J. Healing of intrabony peri-implantitis defects following application of a nanocrystalline hydroxyapatite (Ostim) or a bovine-derived xenograft (Bio-Oss) in combination with a collagen membrane (Bio-Gide). A case series. J Clin Periodontol. 2006 Jul;33(7):491-9.
113. Schwarz F, Bieling K, Nuesry E, Sculean A, Becker J. Clinical and histological healing pattern of peri-implantitis lesions following non-surgical treatment with an Er:YAG laser. Lasers Surg Med. 2006 Aug;38(7):663-71.
114. Schwarz F, Herten M, Sager M, Bieling K, Sculean A, Becker J. Comparison of naturally occurring and ligature-induced peri-implantitis bone defects in humans and dogs. Clin Oral Implants Res. 2007 Apr;18(2):161-70. Erratum in: Clin Oral Implants Res. 2007 Jun;18(3):397.

115. Shibli JA, Martins MC, Lotufo RF, Marcantonio E Jr. Microbiologic and radiographic analysis of ligature-induced peri-implantitis with different dental implant surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003 May-Jun;18(3):383-90.
116. Shibli JA, Melo L, Ferrari DS, Figueiredo LC, Faveri M, Feres M. Composition of supra- and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants. *Clin Oral Implants Res*. 2008 Oct;19(10):975-82.
117. Simonis P, Dufour T, Tenenbaum H. Long-term implant survival and success: a 10-16-year follow-up of non-submerged dental implants. *Clin Oral Implants Res*. 2010 Jul;21(7):772-7.
118. Strietzel FP, Reichart PA, Kale A, Kulkarni M, Wegner B, Kuchler I. Smoking interferes with the prognosis of dental implant treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2007 Jun;34(6):523-44. Review.
119. Tarnow DP, Cho SC, Wallace SS. The effect of inter-implant distance on the height of inter-implant bone crest. *J Periodontol*. 2000 Apr;71(4):546-9.
120. The 6th European Workshop on Periodontology Contemporary Periodontics. *J Clin Periodontol*, Volume 35, Issue Supplement s8, Pages 1-409, September 2008.
121. Tillmanns HW, Hermann JS, Tiffée JC, Burgess AV, Meffert RM. Evaluation of three different dental implants in ligature-induced peri-implantitis in the beagle dog. Part II. Histology and microbiology. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1998 Jan-Feb;13(1):59-68.
122. Tonetti MS, Prato GP, Cortellini P. Factors affecting the healing response of intrabony defects following guided tissue regeneration and access flap surgery. *J Clin Periodontol*. 1996 Jun;23(6):548-56.
123. Trejo PM, Bonaventura G, Weng D, Caffesse RG, Bragger U, Lang NP. Effect of mechanical and antiseptic therapy on peri-implant mucositis: an experimental study in monkeys. *Clin Oral Implants Res*. 2006 Jun;17(3):294-304.

124. Van der Weijden GA, van Bommel KM, Renvert S. Implant therapy in partially edentulous, periodontally compromised patients: a review. *J Clin Periodontol*. 2005 May;32(5):506-11. Review.
125. van Winkelhoff AJ, Goené RJ, Benschop C, Folmer T. Early colonization of dental implants by putative periodontal pathogens in partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res*. 2000 Dec;11(6):511-20.
126. Wetzel AC, Vlassis J, Caffesse RG, Hämmerle CH, Lang NP. Attempts to obtain re-osseointegration following experimental peri-implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res*. 1999 Apr;10(2):111-9.
127. Wilson TG Jr, Nunn M. The relationship between the interleukin-1 periodontal genotype and implant loss. Initial data. *J Periodontol*. 1999 Jul;70(7):724-9.
128. Zitzmann NU, Berglundh T, Ericsson I, Lindhe J. Spontaneous progression of experimentally induced periimplantitis. *J Clin Periodontol*. 2004 Oct;31(10):845-9.
129. Zitzmann NU, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J. Experimental periimplant mucositis in men. *J Clin Periodontol*. 2001 Jun;28(6):517-23.
130. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol*. 2008 Sep;35(8 Suppl):286-91. Review.